

## COMENTÁRIO EDITORIAL

## A Diabetes, uma Doença Cardiovascular [58]

RAFAEL FERREIRA

Serviço de Cardiologia, Hospital Fernando Fonseca, Amadora

Rev Port Cardiol 2002;21 (7-8):833-836

## Palavras-Chave

Diabetes mellitus; Doença das artérias coronárias; Patogenia; Disfunção arterial; Prognóstico; Terapêutica

## Diabetes, a Cardiovascular Disease

## Key words

Diabetes mellitus; Coronary artery disease; Pathogenesis; Arterial dysfunction; Prognosis; Therapeutics

A doença das artérias coronárias (DAC) é responsável pela maior parte da morbidade e mortalidade em doentes com diabetes, os quais têm um risco de DAC duas a quatro vezes superior ao da população geral<sup>(1)</sup>.

A diabetes também ensombra o prognóstico, tanto precoce como tardio, das síndromes coronárias agudas (SCA). O estudo OASIS mostrou que a diabetes aumentava o risco de morte em 57%, nos doentes com angina instável e/ou enfarte não-Q<sup>(2)</sup>. Outros ensaios com populações numerosas como o GISSI<sup>(3)</sup> e o SHOCK<sup>(4)</sup> apontam no mesmo sentido: os doentes diabéticos têm um risco relativo de morte acrescido. Um estudo recente de McGuire e col<sup>(5)</sup>, feito com base na população do GUSTO-IIb, consolida os nossos conhecimentos sobre a evolução clínica desfavorável dos diabéticos em todo o espectro da SCA<sup>(6)</sup>.

Vários trabalhos publicados ao longo dos últimos anos<sup>(7-9)</sup> documentam a existência de maior gravidade da DAC em diabéticos, embora esta posição não seja unânime<sup>(10)</sup>.

A revisão dos critérios de diagnóstico da diabetes levada a cabo pela American Diabetes Association tornou oportuna uma re-avaliação da relação entre diabetes e DAC. Ledru e col<sup>(11)</sup>, de França, mostraram que os doentes com diabetes ligeira (glicémia em jejum entre 7,0 e 7,8 mM/L) têm um padrão aterosclerótico semelhante ao dos doentes com glicémia normal em jejum, ao passo que os que apresentam diabetes franca têm doença aterosclerótica coronária mais difusa, maior prevalência de lesões estenóticas e o dobro das lesões obstrutivas em relação aos doentes não diabéticos.

Coronary artery disease (CAD) is responsible for most morbidity and mortality in people with diabetes, whose risk of CAD is two to four times higher than that of the general population<sup>(1)</sup>.

Diabetes also worsens the prognosis, both early and late, of acute coronary syndromes (ACS). The OASIS study showed that diabetes increased the risk of death by 57% in patients with unstable angina and/or non-Q wave infarction<sup>(2)</sup>. Other studies with large populations, such as the GISSI<sup>(3)</sup> and SHOCK trials<sup>(4)</sup>, point to a similar conclusion: patients with diabetes have a higher relative risk of death. A recent study by McGuire et al.<sup>(5)</sup>, based on the GUSTO-IIb population, has extended our knowledge of the unfavorable clinical evolution of people with diabetes across the spectrum of ACS<sup>(6)</sup>.

Various studies published in recent years<sup>(7-9)</sup> have demonstrated that CAD is more severe in people with diabetes, although this point of view is not unanimous<sup>(10)</sup>.

The update of the diagnostic criteria for diabetes carried out by the American Diabetes Association makes this an opportune moment for a reassessment of the relationship between diabetes and CAD. Ledru et al.<sup>(11)</sup> in France have shown that patients with mild diabetes (fasting glycemia between 7.0 and 7.8 mM/L) have a similar pattern of atherosclerosis to patients with normal fasting glycemia, while those with frank diabetes have more widespread atherosclerotic coronary disease, more stenotic lesions and twice as many obstructive lesions as non-diabetic patients. This confirms

Fica assim, demonstrado que mesmo lesões sem significado hemodinâmico podem assumir relevância clínica e ser responsáveis por episódios de enfarte do miocárdio e morte súbita<sup>(12)</sup>.

Neste número da REVISTA, Oliveira e col<sup>(13)</sup> analisam uma população de 176 doentes consecutivos, dos quais 36 (21 %) com diabetes *mellitus* admitidos por SCA sem elevação de ST. Apesar de apresentarem extensão semelhante da DAC e função ventricular esquerda sobreponível os dois grupos, diabéticos e não diabéticos, mostram incidência diferente de revascularização miocárdica cirúrgica (25 % e 10 %,  $P=0,02$ ) de insuficiência cardíaca congestiva (25 % e 11 %,  $P=0,04$ ) e do combinado de morte, insuficiência cardíaca ou enfarte com onda Q (42 % e 23 %,  $P=0,02$ ).

Como bem salientam os autores há que procurar fora do contexto da lesão anatômica ou do grau de disfunção VE a explicação para esta discrepância.

#### A DISFUNÇÃO ARTERIAL NA DIABETES

Na realidade a alteração metabólica da diabetes causa disfunção arterial. A diabetes altera a função de vários tipos celulares incluindo o endotélio, as células musculares lisas e as plaquetas<sup>(1)</sup>. A hiperglicemia, o excesso de ácidos gordos livres e a resistência à insulina, três características *major* da perturbação metabólica, provocam disfunção endotelial.

A diminuição da síntese do óxido nítrico, que se acompanha do aumento das concentrações de endotelina – 1 e angiotensina II, conduz a um aumento da vasoconstrição e da inflamação e promove a trombose<sup>(14)</sup>. A diabetes contribui para a instabilidade da placa, por reduzir a produção de colagénio, o qual confere estabilidade mecânica à cápsula fibrosa da placa<sup>(15)</sup>. Quando o desdobramento do colagénio aumenta e a síntese diminui a placa pode romper mais facilmente e levar à formação de trombo. O próprio fenómeno trombótico está agravado pela produção do factor tissular que é pro-coagulante.

A diabetes estimula a actividade aterogénica das células musculares lisas vasculares, produtores de colagénio que vai estabilizar a placa. As lesões ateroscleróticas avançadas em diabéticos têm menos células musculares lisas<sup>(16)</sup> e, portanto, são mais atreitas a rotura e formação de trombo.

Finalmente a diminuição da função plaquetar pode participar, de forma significativa, na

that even hemodynamically insignificant lesions can be clinically important and may cause myocardial infarction and sudden death<sup>(12)</sup>.

In this issue of the Journal, Oliveira et al<sup>(13)</sup> analyze a population of 176 consecutive patients, 36 (21 %) of them with diabetes mellitus, admitted with ACS without ST elevation. Although the two groups – diabetic and non-diabetic – have a similar extent of CAD and comparable left ventricular function, they present a different incidence of surgical myocardial revascularization (25 % and 10 %,  $p=0.02$ ), congestive heart failure (25 % and 11 %,  $p=0.04$ ), and the combination of death, heart failure and Q-wave infarction (42 % and 23 %,  $p=0.02$ ).

As the authors point out, the explanation for this discrepancy must be sought in areas other than anatomical lesions or degree of LV dysfunction.

#### ARTERIAL DYSFUNCTION IN DIABETES

It is in fact the metabolic changes in diabetes that cause arterial dysfunction. Diabetes alters the function of various cell types, including the endothelium, smooth muscle cells and platelets<sup>(1)</sup>. Hyperglycemia, excess free fatty acids and insulin resistance, three major characteristics of metabolic disturbance, lead to endothelial dysfunction.

Reduced production of nitric oxide, associated with increased concentrations of endothelin 1 and angiotensin II, leads to greater vasoconstriction and inflammation, and promotes thrombosis<sup>(14)</sup>. Diabetes contributes to plaque instability by reducing production of collagen, which gives mechanical stability to the plaque's fibrous capsule<sup>(15)</sup>. With increased unfolding and reduced production of collagen, the plaque can rupture more easily and lead to the formation of a thrombus. The thrombotic process itself is exacerbated by the production of tissue factor, which is a procoagulant.

Diabetes stimulates the atherogenic activity of vascular smooth muscle cells, which produce collagen that helps to stabilize the plaque. Advanced atherosclerotic lesions in patients with diabetes have fewer smooth muscle cells<sup>(16)</sup> and are therefore more liable to rupture and form thrombi.

Finally, decline in platelet function can contribute significantly to thrombus formation. In diabetic patients, platelet function is sub-

formação do trombo. A função plaquetar mostra, nos diabéticos, diminuição da produção de óxido nítrico e prostaciclina, aumento da produção de fibrinogénio, entre outras alterações<sup>(17)</sup>.

Estes desvios fisiológicos condicionam alterações dos radicais livres de oxigénio e perturbação da homeostase do cálcio, que, no seu conjunto, explicam o aumento do potencial trombótico característico da diabetes.

Esta incursão, necessariamente sincopada, no mundo fascinante da doença cardiovascular da diabetes, abre portas à compreensão mais profunda de algumas das expressões clínicas da diabetes referidas na discussão bem elaborada e clarificadora que os autores apresentam. Elas estão subjacentes a fenómenos clínicos como sejam a isquémia silenciosa, a neuropatia autonómica, a instabilidade da placa, a perturbação da coagulação e à própria miocardiopatia diabética.

## AS IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

As implicações terapêuticas deste aprofundamento da fisiopatologia da doença cardiovascular da diabetes são múltiplas e constituem alvos a atingir para diminuir a morbilidade e prolongar a vida destes doentes. O tratamento rigoroso da hiperglicémia reduz o risco de complicações microvasculares, tais como a nefropatia e a retinopatia, conforme foi demonstrado no United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>(18)</sup>. A escolha do grupo farmacológico de antidiabético oral pode condicionar a eficácia do efeito sobre a insulino-resistência. Grandes esperanças se depositam na utilização dos novos derivados das Tiazolidinodionas<sup>(1)</sup>. O espectro da terapêutica anti-aterosclerótica na Diabetes inclui ainda o controlo da hipertensão, com uma chamada especial para o emprego dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), que manifestam efeito protector particular sobre as lesões microvasculares a nível renal. Os resultados dos ensaios HOPE<sup>(19)</sup> e LIFE<sup>(20)</sup> recentemente publicados, caucionam opções claras relativamente à utilização dos IECA no contexto de diabetes e hipertensão.

O perfil dislipidémico da diabetes que inclui elevação dos triglicéridos, diminuição das lipoproteínas de alta densidade e aumento das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e que é devido ao excesso de libertação de ácidos gordos livres, defeito primário do metabolismo da diabetes, deve igualmente ser combatido re-

ject to various alterations, including reduced production of nitric oxide and prostacyclin and increased production of fibrinogen<sup>(17)</sup>.

These physiological changes lead to alterations in free oxygen radicals and disturbance of calcium homeostasis, which, taken together, explain the increased thrombotic potential that is characteristic of diabetes.

This foray, necessarily brief, into the fascinating world of diabetic cardiovascular disease opens the way to a greater understanding of some of the clinical expressions of diabetes described in the thorough and clear discussion presented by the authors. These expressions underlie clinical phenomena such as silent ischemia, autonomous neuropathy, plaque instability, coagulation disturbances and diabetic cardiomyopathy itself.

## THERAPEUTIC IMPLICATIONS

The therapeutic implications of this deeper understanding of the pathophysiology of diabetic cardiovascular disease are manifold, and are targets to aim for in reducing morbidity and prolonging the lives of these patients. Intensive treatment of hyperglycemia reduces the risk of microvascular complications such as nephropathy and retinopathy, as was shown in the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>(18)</sup>. The choice of oral antidiabetic drug group can influence the effect on insulin resistance. There are great hopes of the potential of new derivatives of the thiazolidinediones<sup>(1)</sup>. The range of anti-atherosclerotic therapy in diabetes also includes control of hypertension, with special emphasis on the use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, which are particularly effective in protecting against renal microvascular lesions. The recently published results of the HOPE<sup>(19)</sup> and LIFE<sup>(20)</sup> trials give clear indications on the use of ACE inhibitors for diabetes and hypertension.

The dyslipidemic profile of diabetes, which includes increased triglycerides, reduced high-density lipoprotein and increased low-density lipoprotein (LDL), and which is due to excessive release of free fatty acids, a primary metabolic defect in diabetes, should also be treated with statins and fibrates, which correct the lipid profile and its atherogenic potential.

Finally, the increased thrombotic potential of diabetic patients justifies the use of antiplatelet therapy to reduce the incidence of acute complications.

correndo a estatinas e fibratos, que corrigem o perfil lipídico e o seu potencial aterogénico.

Finalmente o aumento do potencial trombótico dos diabéticos justifica a utilização de terapêutica antiplaquetar para diminuir a incidência de complicações agudas.

O amplo espectro de complicações cardiovasculares da diabetes, o aprofundamento do conhecimento da sua fisiopatologia e as reais possibilidades terapêuticas que se abrem tanto no tratamento como na prevenção justificam que, cada vez mais, se considere a diabetes como uma doença cardiovascular, a merecer particular atenção da comunidade dos cardiologistas.

Pedido de separatas para:  
Address for reprints:

RAFAEL FERREIRA  
Serviço de Cardiologia  
Hospital Fernando Fonseca  
IC-19  
2700 AMADORA

The wide range of cardiovascular complications in diabetes, the increasing knowledge of its pathophysiology, and the real therapeutic possibilities that are opening up for both treatment and prevention, mean that there is ever more reason to consider diabetes as a cardiovascular disease, one that merits particular attention from the community of cardiologists.

## BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Beckman JA, Creager MA, Libby P, et al. Diabetes and Atherosclerosis, Epidemiology, Pathophysiology and Management. *JAMA* 2002;287:2570-81.
2. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000;102:1014-9.
3. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, et al. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1788-94.
4. Shindler DM, Palmeri ST, Antonelli TA, et al. Diabetes mellitus in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1097-103.
5. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes: findings from the GUSTO-IIb study. *Eur Heart J* 2000;21:1750-8.
6. Hildebrandt P. Diabetic patients and acute coronary syndromes (Editorial). *Eur Heart J* 2001;22:887-8.
7. Lemp G, Vander Zwaag R, Hugues J. et al. Association between the severity of diabetes mellitus and coronary arterial atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1987;60:1015-9.
8. Freedman D, Gruchow H, Bamrah V, et al. Diabetes mellitus and arteriographically-documented coronary artery disease. *J Clin Epidemiol* 1988;41:659-68.
9. Henry P, Makowski S, Richard P. et al. Increased incidence of moderate stenosis among patients with diabetes: substrate for myocardial infarction? *Am Heart J* 1997;134:1037-43.
10. Pajunen P, Nieminen M, Takinen M, Syvanne M. Quantitative comparison of angiographic characteristics of coronary artery disease in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus compared with matched control subjects. *Am J Cardiol* 1997;80:550-6.
11. Ledru F, Ducimetière P, Battaglia S, et al. New Diagnostic Criteria for Diabetes and Coronary Artery Disease: Insights from an Angiographic Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1543-50.
12. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J. Am Coll Cardiol* 1988;12:56-62.
13. O agravamento do Prognóstico em Doentes Diabéticos com Síndromes Coronárias Agudas não é explicado pela Gravidade da Doença Coronária Subjacente. Oliveira, Luis, Moraes João, Monteiro, Pedro, et al. *Rev. Port. Cardiol* 2002;21:819-32.
14. Verma S, Anderson TJ. The ten most commonly asked questions about endothelial function in cardiology. *Cardiol Rev* 2001;9:250-2.
15. Uemura S, Matsushita H, Li W. et al. Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity. *Circ Res* 2001;88:1291-8.
16. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-72.
17. Vinik AL, Erbas T, Park TS et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1476-85.
18. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
19. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. *Lancet* 2000;355:253-9.
20. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B. Cardiovascular morbidity in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE). *The Lancet* 2002;359:1004-10.